

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



①

# Offenlegungsschrift 28 00 535

②

Aktenzeichen: P 28 00 535.8

③

Anmeldetag: 7. 1. 78

④

Offenlegungstag: 13. 7. 78

⑤

Unionspriorität:

⑥ ⑦ ⑧

12. 1. 77 Großbritannien 1121-77

⑨

Bezeichnung: Neue Dithienylalkylamine und Verfahren zu deren Herstellung

⑩

Anmelder: Deutsche Gold- und Silber-Schmelzanstalt vormals Roessler,  
6000 Frankfurt

⑪

Erfinder: Kleemann, Axel, Dr., 6450 Hanau; Nubert, Ingomar; Stromer, Fritz, Dr.;  
6050 Offenbach; Thiemer, Klaus, Dr., 6450 Hanau

2800535

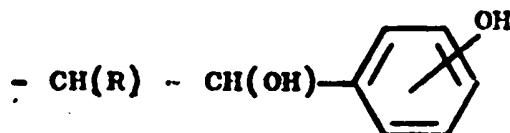
Nuc Dithi nylalkylamine und Verfahren zu deren Herstellung

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin >A-B- entweder die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe ist und Y einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Benzylrest, einen Methylenoxybenzylrest, einen ein- oder zweifach oder dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen substituierten Benzylrest oder einen geraden oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet, der auch durch eine Aminogruppe, eine Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppe, eine Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppe, eine Morpholinogruppe, eine Piperazinogruppe oder eine 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein kann oder den Rest



bedeutet, wobei R Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist und die Hydroxylgruppe auch durch eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe acyliert sein kann oder worin die Gruppe -NHY den Rest



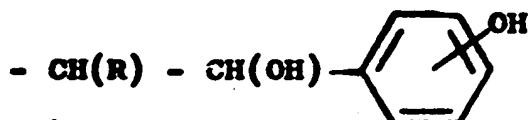
darstellt und R' Wasserstoff, einen Phenylrest, einen Phenylrest, der 1- bis 2-fach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen oder Halogenatome substituiert ist, einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-

rest, einen  $C_1$ - $C_4$ -Oxyalkylrest oder einen Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylrest darstellt, der im Phenylring auch durch 1 bis 3  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen substituiert sein kann oder worin die Gruppe  $-NHY$  auch ein Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminorest oder der Rest  $-NH-CH(R)-CH(OH)-C_6H_5$  (worin R die oben angegebene Bedeutung hat) sein kann, falls Alk aus 2 - 5 Kohlenstoffatomen besteht und deren Salze.

## 2. Verbindungen der Formel

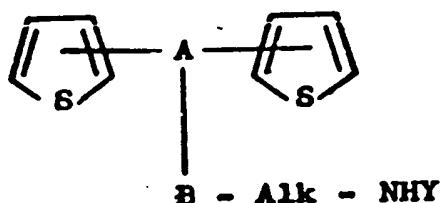


w r in Y der Rest

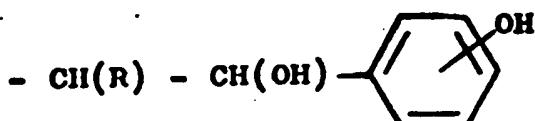


b deutet und R Wasserstoff oder eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, die Hydroxygruppe in o-, m- oder p-Stellung des Phenylringes steht und gegebenenfalls auch durch eine aliphatische gesättigte Acylgruppe aus 2, 3 oder 4 C-Atomen ersetzt ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, der -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beid Thi mylresten sind.

## 3. Verbindungen der Formel

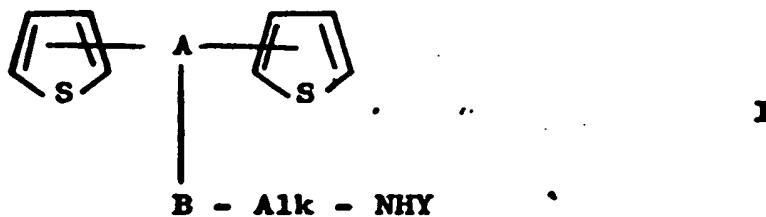


worin Y der Rest

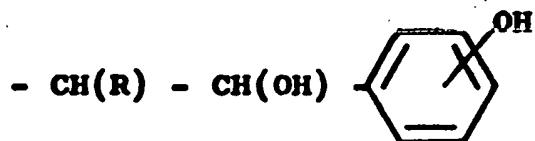


bedeutet und R Wasserstoff oder eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, die Hydroxygruppe in o-, m- oder p-Stellung des Phenylringes steht und gegebenenfalls auch durch eine aliphatische gesättigte Acylgruppe aus 2, 3 oder 4 C-Atomen acyliert ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk- $\text{-CH}_2-$ ,  $\text{-(CH}_2)_2-$ ,  $\text{-(CH}_2)_3-$ ,  $\text{-(CH}_2)_4-$ ,  $\text{-(CH}_2)_5-$ ,  $\text{--CH(CH}_3\text{)-CH}_2-$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ,  $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

## 4. Verbindungen der Formel



worin Y der Rest



b deutet und R Wasserstoff oder eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, die Hydroxygruppe in o-, m- oder p-Stellung des Phenylringes steht und gegebenenfalls auch durch eine aliphatische gesättigte Acylgruppe aus 2, 3 oder 4 C-Atomen ersetzt ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- der -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und es sich bei den Thiarylresten um einen Thiaryl-(1)-rest und einen Thiaryl-(2)-rest handelt.

5. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Cyclopropylrest oder ein Cyclobutylrest oder ein Cyclopentylrest oder ein Cyclohexylrest oder ein Cycloheptylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

6. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Cyclopropylrest oder ein Cyclobutylrest oder ein Cyclopentylrest oder ein Cyclohexylrest oder ein Cycloheptylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

7. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Cyclopropylrest oder ein Cyclobutylrest oder ein Cyclopentylrest oder ein Cyclohexylrest oder ein Cycloheptylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und es sich bei den zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

8. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest oder ein 2,3-Methylenoxybenzylrest oder ein 3,4-Methylenoxybenzylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)..CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

9. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest oder ein 2,3-Methylenoxybenzylrest oder ein 3,4-Methylenoxybenzylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

10. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest oder ein 2,3-Methylenoxybenzylrest oder ein 3,4-Methylenoxybenzylrest ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und es sich bei den zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

11. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest ist, der durch eine, zwei oder drei Methylgruppen oder durch eine, zwei oder drei Methoxygruppen oder durch eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder durch zwei Methyl- und eine

Methoxygruppe oder durch zwei Methoxygruppen und eine Methylgruppe substituiert ist,  $\text{>A-B-}$  die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

12. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest ist, der durch eine, zwei oder drei Methylgruppen oder durch eine, zwei oder drei Methoxygruppen oder durch eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder durch zwei Methyl- und eine Methoxygruppe oder durch zwei Methoxygruppen und eine Methylgruppe substituiert ist,  $\text{>A-B-}$  die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

13. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Benzylrest ist, der durch eine, zwei oder drei Methylgruppen oder durch eine, zwei oder drei Methoxygruppen oder durch eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder durch zwei Methyl- und eine Methoxygruppe oder durch zwei Methoxygruppen und eine Methylgruppe substituiert ist,  $\text{>A-B-}$  die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  der  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und es sich bei den zw i Thienylresten um in n Thienyl-(1)-rest und in n Thienyl-(2)-rest handelt.

14. Verbindungen der Formel I, worin Y eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert.-Butylgruppe, eine Pentylgruppe, eine Isopentylgruppe, eine Hexylgruppe oder eine Isohexylgruppe ist. >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet und beide Thiarylreste Thiaryl-(2)-reste sind.

15. Verbindungen der Formel I, worin Y eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert.-Butylgruppe, eine Pentylgruppe, eine Isopentylgruppe, eine Hexylgruppe oder eine Isohexylgruppe ist. >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet und beide Thiarylreste Thiaryl-(1)-reste sind.

16. Verbindungen der Formel I, worin Y eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert.-Butylgruppe, eine Pentylgruppe, eine Isopentylgruppe, eine Hexylgruppe oder eine Isohexylgruppe ist. >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet und es sich b i d n zw i Thi nyrl st n um in n Thi nyrl-(1)-r st und in n Thiaryl-(2)-rest hand lt.

17. Verbindungen der Formel I, worin Y eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Butyl- oder Pentylgruppe oder eine Hexylgruppe ist, die vorzugsweise in  $\omega$ -Stellung substituiert ist durch eine Aminogruppe oder eine Morpholinogruppe oder eine Piperazinogruppe oder eine 4-Methyl-piperazinogruppe oder eine Methylaminogruppe oder eine Äthylaminogruppe oder eine Propylaminogruppe oder eine Isopropylaminogruppe oder eine Butylaminogruppe oder eine Isobutylaminogruppe oder eine Dimethylaminogruppe oder eine Diäthylaminogruppe oder eine Dipropylaminogruppe oder eine Dibutylaminogruppe,  $\lambda$ -B- die Struktur  $\lambda C(OH)-CH_2-$  oder die Struktur  $\lambda C=CH-$  besitzt, Alk  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

18. Verbindungen der Formel I, worin Y eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Butyl- oder Pentylgruppe oder eine Hexylgruppe ist, die vorzugsweise in  $\omega$ -Stellung substituiert ist durch eine Aminogruppe oder eine Morpholinogruppe oder eine Piperazinogruppe oder eine 4-Methyl-piperazinogruppe oder eine Methylaminogruppe oder eine Äthylaminogruppe oder eine Propylaminogruppe oder eine Isopropylaminogruppe oder eine Butylaminogruppe oder eine Isobutylaminogruppe oder eine Dimethylaminogruppe oder eine Diäthylaminogruppe oder eine Dipropylaminogruppe oder eine Dibutylaminogruppe,  $\lambda$ -B- die Struktur  $\lambda C(OH)-CH_2-$  oder die Struktur  $\lambda C=CH-$  besitzt, Alk  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$  bedeutet und beide Thionylreste Thienyl-(1)-reste sind.

19. Verbindungen der Formel I, worin Y ein Äthylgruppe, eine Propylgruppe, ein Butyl- oder ein Pentylgruppe oder eine Hexylgruppe ist, die vorzugsweise in  $\omega$ -Stellung substituiert ist durch eine Aminogruppe oder eine Morpholinogruppe oder eine Piperazinogruppe oder eine 4-Methyl-piperazinogruppe oder eine Methylaminogruppe oder eine Äthylaminogruppe oder eine Propylaminogruppe oder eine Isopropylaminogruppe oder eine Butylaminogruppe oder eine Isobutylaminogruppe oder eine Dimethylaminogruppe oder eine Diäthylaminogruppe oder eine Dipropylaminogruppe oder eine Dibutylaminogruppe, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und es sich bei den zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

20. Verbindungen der Formel I, worin Y einen Piperazinorest oder einen 4-Phenylpiperazinorest darstellt, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

21. Verbindungen der Formel I, worin Y einen Piperazinorest oder einen 4-Phenylpiperazinorest darstellt, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

22. Verbindungen der Formel I, worin Y einen Piperazinorest oder einen 4-Phenylpiperazinorest darstellt, >A-B- die Struktur  $>C(OH)-CH_2-$  oder die Struktur  $>C=CH-$  besitzt, Alk  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$  bedeutet und es sich bei den zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

23. Verbindungen der Formel I, worin Y einen 4-Phenylpiperazino-rest bedeutet, der im Phenylring durch eine oder zwei Methylgruppen, ein oder zwei Methoxygruppen oder ein oder zwei Bromatome oder ein oder zwei Chloratome oder ein oder zwei Fluoratome oder eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder eine Methylgruppe und ein Chloratom oder eine Methylgruppe und ein Bromatom oder eine Methylgruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Chloratom oder eine Methoxygruppe und ein Bromatom substituiert ist, >A-B- die Struktur  $>C(OH)-CH_2-$  oder die Struktur  $>C=CH-$  besitzt, Alk  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

24. Verbindung in der Form 1 I, wobei Y in 4-Phenylpiperazino-rest bedeutet, der im Phenylring durch eine oder zwei Methylgruppen, ein oder zwei Methoxygruppen oder ein oder zwei Bromatome oder ein oder zwei Chloratome oder ein oder zwei Fluoratome oder eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder eine Methylgruppe und ein Chloratom oder eine Methylgruppe und ein Bromatom oder eine Methylgruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Chloratom oder eine Methoxygruppe und ein Bromatom substituiert ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

25. Verbindungen der Formel I, worin Y einen 4-Phenylpiperazino-rest bedeutet, der im Phenylring durch eine oder zwei Methylgruppen, ein oder zwei Methoxygruppen oder ein oder zwei Bromatome oder ein oder zwei Chloratome oder ein oder zwei Fluoratome oder eine Methyl- und eine Methoxygruppe oder eine Methylgruppe und ein Chloratom oder eine Methylgruppe und ein Bromatom oder eine Methylgruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe und ein Chloratom oder eine Methoxygruppe und ein Bromatom substituiert ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und s. s. h. b. i. d. n. zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

26. Verbindungen der Formel I, worin Y ein 4-Methylpiperazinorest, ein 4-Äthylpiperazinorest, ein 4-Propylpiperazinorest, ein 4-Butylpiperazinorest, ein 4-Pentylpiperazinorest oder ein 4-Hexylpiperazinorest oder ein 4-(2-oxyäthyl)-piperazinrest, ein 4-(3-oxypropyl)-piperazinorest oder ein 4-(4-oxybutyl)-piperazinorest ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

27. Verbindungen der Formel I, worin Y ein 4-Methylpiperazinorest, ein 4-Äthylpiperazinorest, ein 4-Propylpiperazinorest, ein 4-Butylpiperazinorest, ein 4-Pentylpiperazinorest oder ein 4-Hexylpiperazinorest oder ein 4-(2-oxyäthyl)-piperazinrest, ein 4-(3-oxypropyl)-piperazinorest oder ein 4-(4-oxybutyl)-piperazinorest ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

28. Verbindungen der Formel I, worin Y ein 4-Methylpiperazinorest, ein 4-Äthylpiperazinorest, ein 4-Propylpiperazinorest, ein 4-Butylpiperazinorest, ein 4-Pentylpiperazinorest oder ein 4-Hexylpiperazinorest oder ein 4-(2-oxyäthyl)-piperazinrest, ein 4-(3-oxypropyl)-piperazinorest oder ein 4-(4-oxybutyl)-piperazinorest ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und s sich bei den zwei Thienylresten um in n Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

809828/0916

29. Verbindung n d r Form 1 I, worin Y in 4-Benzylpiperazinorest, ein 4-(2-Phenyläthyl)-piperazinorest oder ein 4-(3-Phenyl-propyl)-piperazinorest oder ein 4-(2-phenyl-propyl)-piperazinorest bedeutet, der im Phenylring auch durch eine Methoxygruppe oder zwei Methoxygruppen oder drei Methoxygruppen substituiert sein kann, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

30. Verbindungen der Formel I, worin Y ein 4-Benzylpiperazinorest, ein 4-(2-Phenyläthyl)-piperazinorest oder ein 4-(3-Phenyl-propyl)-piperazinorest oder ein 4-(2-phenyl-propyl)-piperazinorest bedeutet, der im Phenylring auch durch eine Methoxygruppe oder zwei Methoxygruppen oder drei Methoxygruppen substituiert sein kann, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

31. Verbindungen der Formel I, worin Y ein 4-Benzylpiperazinorest, ein 4-(2-Phenyläthyl)-piperazinorest oder ein 4-(3-Phenyl-propyl)-piperazinorest oder ein 4-(2-phenyl-propyl)-piperazinorest bedeutet, der im Phenylring auch durch eine Methoxygruppe oder zwei Methoxygruppen oder drei Methoxygruppen substituiert sein kann, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -CH<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-,-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und es sich bei den zw 1 Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

80882870918

32. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY eine Dimethylaminogruppe, eine Diäthylaminogruppe, eine Dipropylaminogruppe oder die Dibutylaminogruppe ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thiénylreste Thiényl-(2)-reste sind.

33. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY eine Dimethylaminogruppe, eine Diäthylaminogruppe, eine Dipropylaminogruppe oder die Dibutylaminogruppe ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und beide Thiénylreste Thiényl-(1)-reste sind.

34. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY eine Dimethylaminogruppe, eine Diäthylaminogruppe, eine Dipropylaminogruppe oder die Dibutylaminogruppe ist, >A-B- die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- bedeutet und es sich bei den zw. Thiénylresten um einen Thiényl-(1)-rest und einen Thiényl-(2)-rest handelt.

35. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$  ist und R eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thiarylreste Thiaryl-(2)-reste sind.

36. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$  ist und R eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thiarylreste Thiaryl-(1)-reste sind.

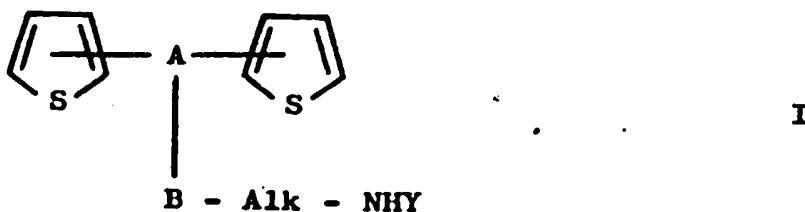
37. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$  ist und R eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, >A-B- die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und es sich bei den zwei Thiarylresten um einen Thiaryl-(1)-rest und einen Thiaryl-(2)-rest handelt.

38. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $\text{NH-CH}_2\text{-CH(OH)-C}_6\text{H}_5$  ist, >A-B- die Struktur > $\text{C(OH)-CH}_2$ - oder die Struktur > $\text{C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(2)-reste sind.

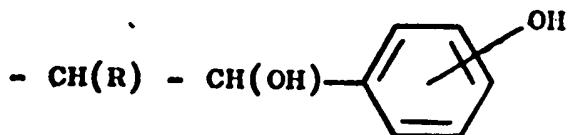
39. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $\text{NH-CH}_2\text{-CH(OH)-C}_6\text{H}_5$  ist, >A-B- die Struktur > $\text{C(OH)-CH}_2$ - oder die Struktur > $\text{C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und beide Thienylreste Thienyl-(1)-reste sind.

40. Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe -NHY der Rest  $\text{NH-CH}_2\text{-CH(OH)-C}_6\text{H}_5$  ist, >A-B- die Struktur > $\text{C(OH)-CH}_2$ - oder die Struktur > $\text{C=CH-}$  besitzt, Alk  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$  bedeutet und es sich bei den zwei Thienylresten um einen Thienyl-(1)-rest und einen Thienyl-(2)-rest handelt.

41. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Form 1



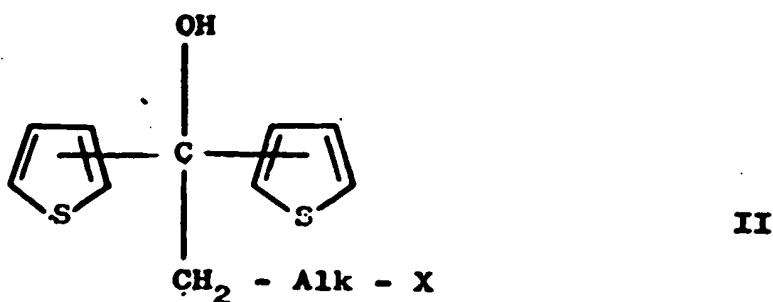
worin >A-B- entweder die Struktur >C(OH)-CH<sub>2</sub>- oder die Struktur >C=CH- besitzt, Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe ist und Y einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Benzylrest, einen Methylenoxybenzylrest, einen ein- oder zweifach oder dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen substituierten Benzylrest oder einen geraden oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet, der auch durch eine Aminogruppe, eine Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppe, eine Mono-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppe, eine Morpholinogruppe, eine Piperazinogruppe oder eine 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein kann oder den Rest



bedeutet, wobei R Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist und die Hydroxylgruppe auch durch eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe acyliert sein kann oder worin die Gruppe -NHY den Rest



darstellt und R' Wasserstoff, einen Phenylrest, einen Phenylrest, der 1- bis 2-fach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen oder Halogenatome substituiert ist, einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Oxyalkylrest oder einen Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylrest darstellt, der im Phenylring auch durch 1 bis 3 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen substituiert sein kann oder worin die Gruppe -NHY auch ein Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminorest oder der Rest -NH-CH(R)-CH(OH)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (worin R die oben angegebene Bedeutung hat) sein kann, falls Alk aus 2 - 5 Kohlenstoffatomen besteht und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



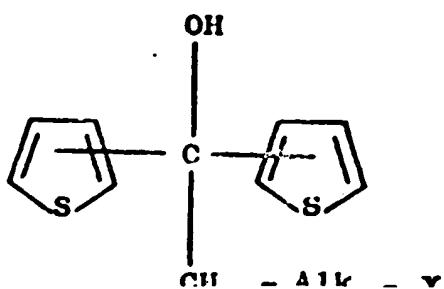
worin Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe ist und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



III

w bei Y die bereits angegebene Bedeutung hat, kondensiert und  $\delta$  gebenenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $\geq A-B- = \geq C(OH)-CH_2-$  bedeutet, nach bekannten Methoden mit wasserabspaltenden Mitteln in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen ( $\geq A-B- = \geq C=CH-$ ) überführt und oder durch eine aliphatische  $C_2-C_6$ -Carbonsäure acyliert und aus den erhaltenen basischen Verbindungen gegebenenfalls die Salze herstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 41 dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsstoff II eine aus einer Thienyllithium-Verbindung und der Verbindung IV erhaltene Reaktionsmischung, gegebenenfalls nach Entfernen von Lösungsmitteln eingesetzt wird.
3. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff eine Verbindung nach einem oder mehreren der obengenannten Ansprüche zusammen mit einem üblichen pharmakologischen Träger und/oder einem Verdünnungsmittel enthält.
4. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen beziehungsweise Verdünnungsmitteln zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet wird.
5. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der obengenannten Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel



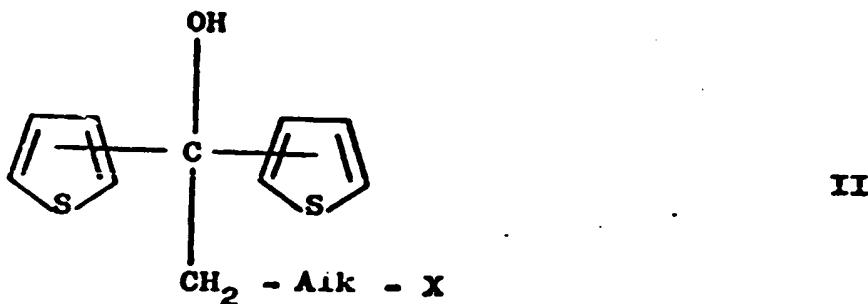
II

worin Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe ist, X Chlor, Brom oder Jod bedeutet.

47. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel II Bis-[thienyl-(3)]-Verbindungen sind.

48. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel II Bis-[thienyl-(2)]-Verbindungen sind.

49. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe ist und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienyl-(3)- oder Thienyl-(2)-lithium mit einer Verbindung der Formel



worin Alk ein gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe darstellt, Z ein niedre Alkoxygruppe, Chlor, Brom, Jod oder in Thienylrest ist und Hal Chlor, Brom oder Jod bei Temp räturen unterhalb -50° C in einem inerten Mittel umgesetzt.

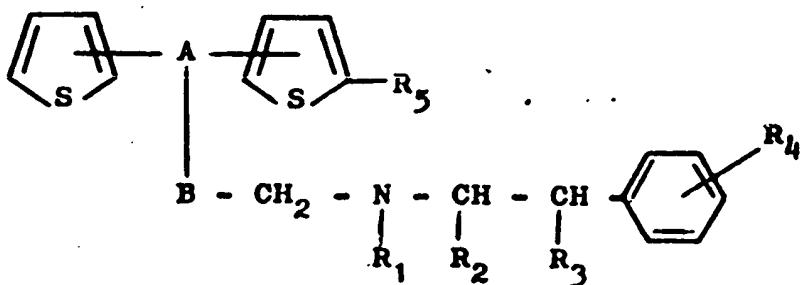
50. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Thienyllithium-Verbindung mit der Verbindung IV in einem bis  $-80^{\circ}$  C flüssigen Lösungsmittelgemisch erfolgt, welches aus einem gesättigten Äther und einem gesättigten Kohlenwasserstoff und/oder einem Mono- oder Di- $C_1-C_4$ -alkylbenzol besteht.

51. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Reaktionsmischung direkt ohne Isolierung der Verbindung II für die weitere Kondensation mit einer organischen Verbindung, die ein primäres oder sekundäres Stickstoffatom enthält, verwendet wird.

2800535

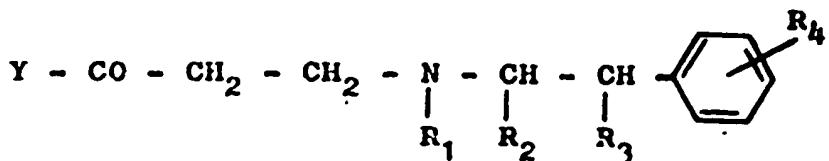
Neue Dithienylalkylamine und  
Verfahren zu deren Herstellung

Verbindungen der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_5$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  $\text{R}_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe,  $\text{R}_4$  ein Wasserstoff- oder Chlor- oder Fluoratom oder eine Trifluormethylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und dem Brückenglied  $\text{A-B-}$  die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  oder  $\text{>C=CH-}$  zukommt, sini bekannt. Sie bewirken insbesondere eine Verbesserung der Gehirndurchblutung.

Für die Herstellung dieser Verbindungen ist ein Verfahren angegeben, welches darin besteht, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

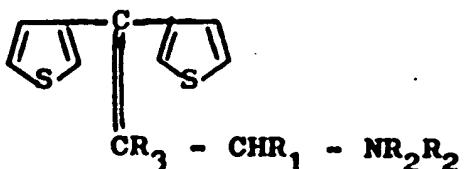
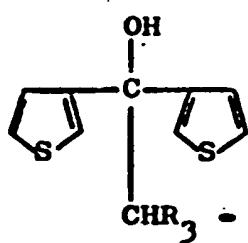


wobei  $\text{Y}$  Chlor oder Brom oder eine Alkoxygruppe oder ein Thiencylrest ist, mit einer Thiencylmetallverbinding (Thienyl-lithium, Thienylgrignardverbinding) umsetzt und ggf. nötig

Verbindungen der allgemeinen Formel, worin  $\text{>A-B-}$  die Gruppe  $\text{>C(OH)-CH}_2\text{-}$  ist, nach bekannten Methoden mit wasserabspalten-  
d in Mitteln in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen ( $\text{>A-B- : >C=CH-}$ ) überführt und gegebenenfalls die erhaltenen  
basischen Verbindungen nach bekannten Methoden in die Salze  
überführt (Deutsche Patentschrift 1 921 453).

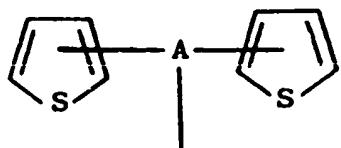
Nach diesem Verfahren können jedoch beispielsweise keine Ver-  
bindungen hergestellt werden, bei denen der Phenylrest der ein-  
gangs angegebenen Formel durch eine Hydroxygruppe substituiert  
ist oder deren Aminteil sich von strukturell anderen Aminen ab-  
leitet.

Weiterhin sind Verbindungen der folgenden Formeln



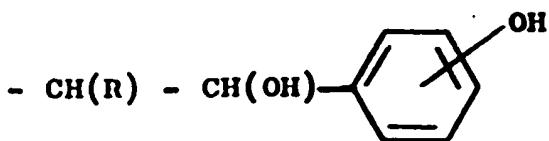
kannt. In den soeben angegebenen Formeln bedeuten  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine Methylgruppe und beide Reste  $\text{R}_2$   $\text{C}_1\text{-C}_4$ -  
Alkylgruppen oder ein Rest  $\text{R}_2$  Wasserstoff und der andere Rest  
 $\text{R}_2$  eine Benzylgruppe oder die ganze Gruppe  $-\text{NR}_2\text{R}_2$  bildet  
ine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Morpho-  
linogruppe oder eine Monopiperidinogruppe. Als Hauptwirkung  
wird für diese Verbindungen eine spasmolytische Wirkung  
angegeben (Chimie Thérapeutique 1973, Seiten 22 - 31).

Die Erfindung betrifft unter anderem n u Verbindungen der allgemeinen Formel



I

worin  $\text{>A-B-}$  entweder die Struktur  $\text{>C(OH)-CH}_2\text{-}$  oder die Struktur  $\text{>C=CH-}$  besitzt, Alk eine gerade oder verzweigte  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylengruppe ist und Y einen  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest, einen Benzylrest, einen Methylenoxybenzylrest, einen ein- oder zweifach oder dreifach durch  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl- oder  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppen substituierten Benzylrest oder einen geraden oder verzweigten  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest bedeutet, der auch durch eine Aminogruppe, eine Di- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylaminogruppe, eine Mono- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylaminogruppe, eine Morpholinogruppe, eine Piperazinogruppe oder eine  $4-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ -piperazinogruppe substituiert sein kann oder den Rest



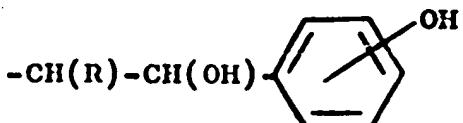
bedeutet, wobei R Wasserstoff oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe ist und die Hydroxylgruppe auch durch eine  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkanoylgruppe acyliert sein kann oder worin die Gruppe  $\text{-NHY}$  den Rest



darstellt und  $\text{R'}$  Wasserstoff, in einem Phnylrest, in einem Phnylrest, der 1- bis 2-fach durch  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppen oder ein Halogenatom substituiert ist, in einem  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-

ist, ein  $n$   $C_1$ - $C_4$ -Oxyalkylrest oder ein  $n$  Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylrest darstellt, der im Phenylring auch durch 1 bis 3  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen substituiert sein kann oder er wiederum die Gruppe - $NHY$  auch ein Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminorest oder der Rest - $NH-CH(R)-CH(OH)-C_6H_5$  (worin R die oben angegebene Bedeutung hat) sein kann, falls Alk aus 2 - 5 Kohlenstoffatomen besteht und deren Salze.

Vorzugsweise sind die beiden Thiénylreste in jeweils gleicher Stellung mit >A-B- verknüpft (Bis-thienyl-(3)- oder Bis-thienyl-(2)-Derivate). Es ist aber ebenso möglich, daß >A-B- zugleich mit einem Thiényl-(2)- und einem Thiényl-(3)-rest verknüpft ist. Der Rest R in dem Strukturteil



ist vorzugsweise Methyl oder Äthyl. Die Hydroxygruppe am Phenylring kann in Ortho-, Para- oder Metastellung stehen. Falls diese acyliert ist, kann die zugrunde liegende aliphatische  $C_2$ - $C_6$ -Carbonsäure gerade oder verzweigt sein und insbesondere aus 2 - 4 C-Atomen bestehen. Die Alkylenkette Alk ist vorzugsweise gerade und besteht vorzugsweise aus 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen.

Y bedeutet vorzugsweise den Rest

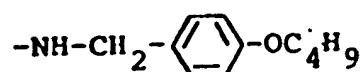
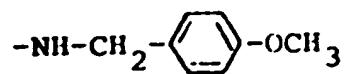
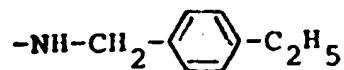
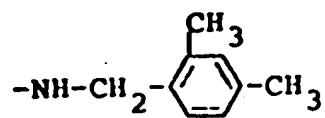
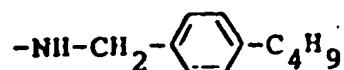
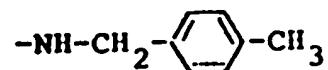
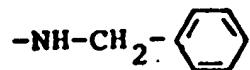


wobei R' die angegebenen Bedeutungen hat; vorzugsweise ist R' ein Phenylrest, oder ein Phenylrest der durch eine  $C_1$ - $C_2$ -Alkylgruppe (zum Beispiel  $CH_3$ ) oder eine  $C_1$ - $C_2$ -Alkoxygruppe ( $OCH_3$ ) substituiert ist (vorzugsweise in o-Stellung. Falls R' ein Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylrest ist, dann handelt es sich insbesondere um den Benzyl- oder Phenyläthylrest (gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Methoxygruppen)).

Beispielweise hat -NHY die folgenden Bedeutungen:

-NHY

-NH-cycloheptyl



-NHC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

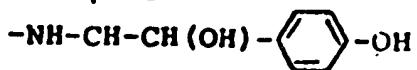
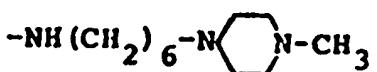
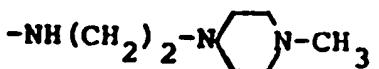
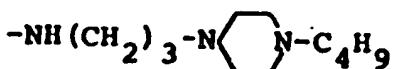
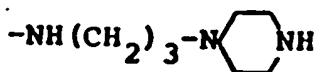
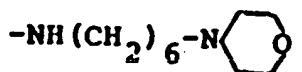
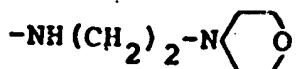
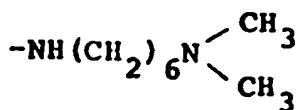
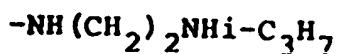
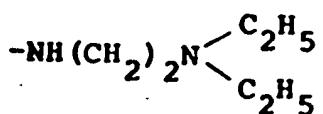
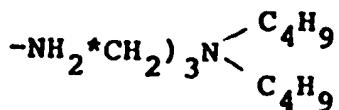
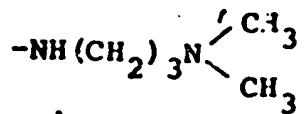
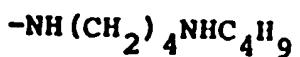
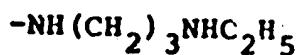
-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

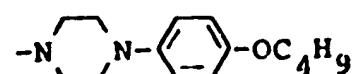
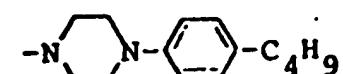
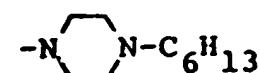
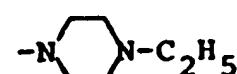
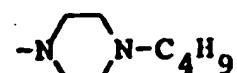
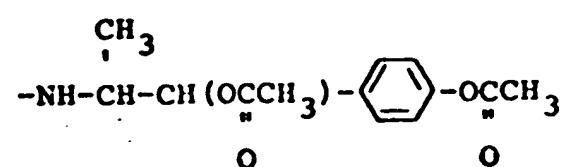
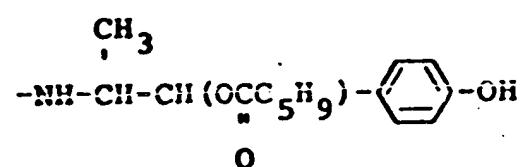
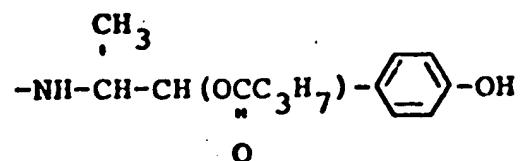
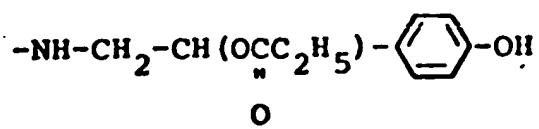
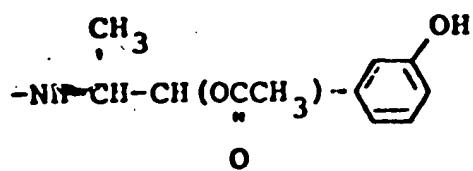
-NH-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

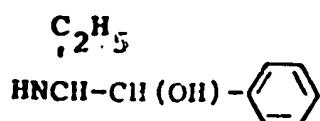
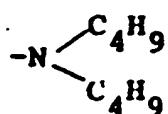
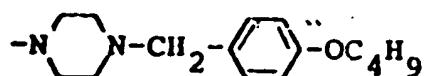
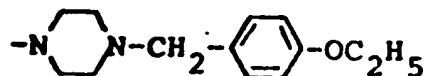
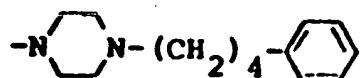
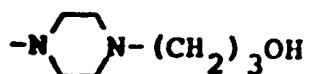
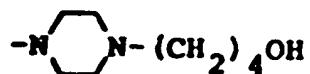
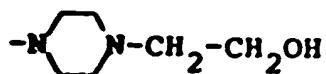
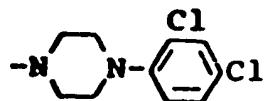
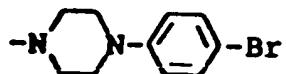
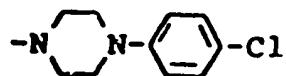
-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>

-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>3</sub>



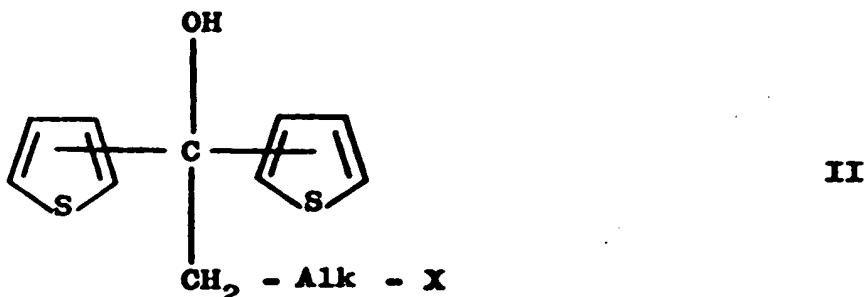




2800535

Die rfindungsgemüßen Verbindung n d r Form 1 I sind pharmakodynamisch wirksam, insb sond re b i Herz- und Kreislaufkrankheit n. Sie bewirken insbesondere ein Steigerung der peripher n und r bral n Durchblutung und sind in di s r Hinsi ht zum Beispiel erheblich stärker wirksam, insbesondere hinsichtlich der peripheren Durchblutung als die bekannten Verbindungen der Deutschen Patentschrift 1 921 453. Gegebenenfalls rfolgt auch eine Erweiterung der Coronargefäße und eine Steigerung der Herzkrat.

Die Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I rfolgt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Alk eine gerade oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe ist und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



wobei Y die bereits angegebene Bedeutung hat, kondensiert und gegebenenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $\geq\text{A-B-} = \geq\text{C(OH)-CH}_2-$  bedeutet, nach bekannten Methoden mit wasserabspaltenden Mitteln in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen ( $\geq\text{A-B-} = \geq\text{C=CH-}$ ) überführt und oder durch eine aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure acyliert und aus den erhaltenen basis h n Verbindungen g g - benenfalls die Salz herst llt.

Die Kondensation wird beispielweise mit der hne Lösungsmittel in einem Temperaturbereich zwischen 0 und  $+150^{\circ}$  C, vorzugsweise zwischen 20 und  $100^{\circ}$  C, durchgeführt. Als inerte Lösungs- bzw. Suspensionsmittel eignen sich beispielsweise gesättigte Äther wie niedere aliphatische Dialkyläther, Alkyläther von Cycloalkanolen und alkylsubstituierten Cycloalkanolen; gesättigte flüssige Kohlenwasserstoffe, gesättigte cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, die auch durch niedere Alkylreste substituiert sein können, Cyclische Äther wie Tetrahydrofuran und Dioxan; Benzol; Alkylenzole wie Toluol; aliphatische gesättigte Ketone; aliphatische und cycloaliphatische Alkohole. Die Konzentration der Verbindung II im Lösungs- bzw. Suspensionsmittel liegt zum Beispiel zwischen 10 und 50 %. Zweckmäßig erfolgt die Kondensation mit der Verbindung III in Gegenwart einer Base beziehungsweise eines Halogenwasserstoffakzeptors wie zum Beispiel tertiäre Amine (Triethylamin), Alkalicarbonate (Pottasche), Alkalihydroxyde. Als Halogenwasserstoffakzeptor kann auch die Verbindung III selbst verwendet werden. Vorteilhaft erfolgt die Kondensation in stöchiometrischem Verhältnis, jedoch kann man auch einen beliebig hohen Überschuß an Verbindung III einsetzen. Die Reaktionsdauer richtet sich nach der Reaktionstemperatur. Bei Temperaturen von  $100 - 120^{\circ}$  C ist die Umsetzung zum Beispiel in 4 - 12 Stunden beendet.

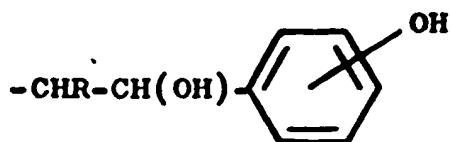
Die Wasserabspaltung aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen  $\text{>A-B-} = \text{>C(OH)-CH}_2-$  ist, wird zweckmäßig bei höheren Temperaturen durchgeführt, beispielsweise in einem Temperaturbereich von  $20 - 150^{\circ}$  C. Vorzugsweise werden Lösungsmittel, wie z. B. Dialkyläther, Dioxan, Eisessig, Benzol, Toluol, Äthanol, Isopropanol und Wasser verwendet.

- 33 -

Für die Wasserabspaltung ist es nicht erforderlich, erst die Verbindung der Formel I, worin  $\text{A-B-}$  die Gruppe  $\text{>C(OH)-CH}_2-$  ist, zu isolieren, sondern man kann beispielsweise direkt die nach Umsetzung von Verbindung II mit Verbindung III erhaltene Reaktionsmischung, gegebenenfalls nach Entfernen des Lösungsmittels mit dem dehydratisierenden Mittel behandeln. Beispielsweise kann man das Reaktionsgemisch direkt mit isopropanolischer oder Äthanolischer Salzsäure versetzen und einige Minuten zum Sieden erhitzen, wobei die Dehydratisierung erfolgt. Die Aufarbeitung kann in üblicher Weise erfolgen.

Als wasserabspaltende Mittel kommen beispielsweise in Betracht: Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren; organische Säuren wie Oxalsäure, Ameisensäure; Thionylchlorid; Aluminiumchlorid; Zinkchlorid; Zinnchlorid; Bortrifluorid; Kaliumhydrogensulfat; Phosphorpentoxid; Säurechloride; roter Phosphor-Jod in Gegenwart von Wasser.

#### Werden Verbindungen mit dem Strukturteil



erhalten, so kann gegebenenfalls die Hydroxygruppe an dem Phenylring durch eine  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkanoylgruppe}$  nachträglich acyliert werden.

Die Acylierung kann in inerten Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmitteln wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol, Toluol bei Temperaturen zwischen 0 bis  $200^\circ\text{C}$  erfolgen. Als Acylierungsmittel kommen in Betracht: aliphatische

$C_2-C_6$ -Kt n sowi Säurehalogenide, Säureanhydrid oder Säuren oder aliphatische Carbonsäuren mit 2 bis 6 C-Atomen, & gegebenenfalls unter Zusatz eines säurebindenden Mittels wie Kaliumcarbonat oder Natriumäthylat oder eines tertiären Amins, zum Beispiel Triäthylamin. Bei den Estern handelt es sich insbesondere um solche mit niedrigen aliphatischen Alkoholen. Bei der Acylierung kann man auch so vorgehen, daß man erst von der umzusetzenden Verbindung I mit der Hydroxygruppe am Phenylring eine Alkaliverbindung herstellt, indem man sie in einem inertem Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydriden oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und  $150^\circ C$  umsetzt und dann das acylierende Agens zufügt.

Anstelle der angeführten Acylierungsmittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch: L.F. und Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967, Vol. 1, Seite 1303-4 und Vol. 2, Seite 471). Selbstverständlich können in Verbindungen der Formel I vorhandene Acylgruppen in bekannter Weise zum Beispiel durch Hydrolyse in Gegenwart von Säuren oder basischen Stoffen bei Temperaturen zwischen 20 und  $150^\circ C$  auch wieder abgespalten werden.

Diejenigen Verbindungen, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein optisch aktive bzw. auch diastereomere Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende rein optisch aktive Form bzw. diastereomere Konfiguration erhalten wird.

Falls Amine der Form I  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$  (die au h im Penyrlring durch Hydroxy oder  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkanoyloxy substituiert sein können) als Ausgangsstoffe verwendet werden, können diese in der Erythro- oder Threo-Konfiguration vorliegen.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe können in an sich bekannter Weise beispielweise mit Alkali oder Ionenaustauschern wieder in die Räsen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen der anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein- der Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Amino-benzoe-, Anthranil-, p-Hydroxy-benzoe-, Salicyl- oder p-Amino-salicylsäure. Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure der Sulfanilsäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeign t. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen nthalte n als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäß n V r-

bindung n, g geben nfalls in Mis hung mit and r n pharmako-  
logisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel  
kann unter Verwendung der bekannten und üblichen pharmazeutisch n  
Trägermittel und Zuschläge erfolgen. Die Arzneimittel können  
enteral, parenteral, oral, perlingual oder in Form von  
Sprays angewendet werden. Die Verabreichung kann in Form  
von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Liquida  
oder Aerosolen erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel  
in Frage: Ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen,  
Emulsionen, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen  
oder Suspensionen.

Pharmakologische beziehungsweise pharmazeutische Angaben

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf i. Württ. 1971.

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke), Alginäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kiesel säur (zum Beispiel kolloidal), Cellulose, Cellulose-derivat (zum Beispiel Celluloseäther, bidden die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit nicht der n g sättigten

aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen veräthert sind, zum Beispiel Methyl-oxypropylcellulose), Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnusöl, Ricinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren  $C_{12}H_{24}O_2$  bis  $C_{18}H_{36}O_2$  und deren Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyäthienglykole sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diäthienglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch veräthert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glyzerin-formale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglycoläther mit  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Äthylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Dimethylpolysiloxane) Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Äthanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxid, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und ähnliche.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannt und üblich Lösungsmittler, z.B. z. B. Emulgatoren, usw.

verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantricoleat, Lecithin, Acacia, Tragacanth, polyoxyäthyliertes Sorbitanmonooleat, polyoxyäthylierte Fette, polyoxyäthylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride, Polyäthyleneoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren. Polyoxyäthyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyäthylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyäthylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste enthalten mit Äthyleneoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Äthyleneoxyd pro Mol Glycerid).

Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete 1971, Seite 191 bis 195).

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Geschmackskorrigenzien, Antioxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Äthylendiaminetetraessigsäure) und dergleichen möglich. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Säuren oder Puffern auf einem pH-Bereich von a. 3 bis 7 einzustellen. Im allgemeinen wird in möglichst neutraler bis schwach sauer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallusäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoësäure-ester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoësäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und Formalinderivate in Betracht.

Die pharmakologische und galenische Handhabung der erfundsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Röhren oder Homogenisieren (zum Beispiel mittels Kolloidmühlen, Kugelmühlen) gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C gearbeitet wird.

Die Applikation der Wirkstoffe bzw. der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan.

Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittelwirkstoffe, vor allm von Herzglykosiden, Xanthin, Thrombozythenaggregationshemmern, Nicotinsäure etc. möglich bei hinsweis günstig.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei narkotisierten, mischrassigen Hunden eine stark und anhaltende Zunahme der peripheren Durchblutung, die mit elektromagnetischen Flussmessgeräten bestimmt wurde. Gleichzeitig wird das Herzzeitvolumen (Kalteverdünnungs-Methode) beträchtlich gesteigert. Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 0,1 mg/Körpergewicht in kg Hund im Mittel über eine Stunde die Durchblutung der Arteria femoralis um 47 % gesteigert. Das Herzzeitvolumen nimmt im gleichen Versuch im Stundenmittel um 39 % zu. Diese vasodilatierende Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittels Isoxsuprin vergleichbar.

Die niedrigste, bereits vasodilatierend wirksame Dosis in dem oben angegebenen Tierversuch ist 0,05 mg/kg intravenös, beispielsweise 1 mg/kg oral, 0,05 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für die vasodilatierende Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise infrage: 1 bis 30 mg/kg oral, insbesondere 10 mg/kg, 0,1 bis 3,0 mg/kg intravenös, insbesondere 0,3 mg/kg.

Indikationen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: Störungen der peripheren Durchblutung wie: Morbus Raynaud, arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, Ulcus cruris Claudicatio intermittens, diabetische Angiopathien, Apoplexie und postapoplektische Zustände, altersbedingte trophische Störungen, aber auch: Hypertonie, insbesondere in Verbindung mit Diuretika.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 5 bis 50 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 10 und 50 mg oder Lösungen, die zwischen 1 - 5 % an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 10 und 50 mg
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 5 und 20 mg
- c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder Aerosole) zwischen 3 und 10 mg

- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) -

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 20 bis 100 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 10 ml Inhalt mit 3 bis 30 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 50 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 2 g liegen.

Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 5 und 20 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis ungefähr zwischen 0,3 und 1,0 mg/kg Körpergewicht.

Die akute Toxizität der erfindungsgemüßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation zwischen 200 und 800 mg/kg (gegebenenfalls oberhalb 1200 mg/kg).

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

Beispiel (Kaps ln)

Für einen Ansatz von 500 000 Kapseln werden folgende Rohstoffe benötigt:

I. D 13 565-Substanz (siehe Tabelle 2, Seite 31, 1. Zeile)

	10,0	kg
Lactose	60,0	kg
Mikrokristalline Cellulose	58,8	kg
Magnesiumstearat	1,2	kg
	130,0	kg

II. 500 000 Gelatine Kapseln, Größe 2

Herstellung

1) D 13 565-Substanz wird unter Staubschutz in der Luftstrahlmühle so weit zerkleinert, daß die Partikel folgende Teilchengröße aufweisen:

mindestens 50 % 5 µm

der Rest 10 µm

= D 13 565-Substanz, mikronisiert

2) Sämtliche Rohstoffe, die zur Herstellung der Kapselmasse benötigt werden, werden durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,5 mm gegeben. Danach werden 58,8 kg mikrokristalline Cellulose und 10 kg D 13 565-Substanz, mikronisiert, 1 Stunde lang bei 10 U/Min. im Turbulen-Mischer gemischt. Anschließend wird die Mischung mit 60 kg Lactose und 1,2 kg Magnesiumstearat versetzt und nochmals 45 Minuten lang getrocknet.

= Kapselfüllmasse

3) Die Kapselfüllmasse wird in Gelatine-Kapseln der Größe 2 abgefüllt.

Füllmenge pro Kapsel: 260 mg

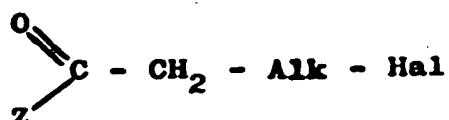
**Beispiel (Suppositorien)**  
\*\*\*\*\*

Herstellung

20 g D 13 565 werden in 1980 g geschmolzene Suppositorienmasse (z.B. Hartfett DAB 7) eingearbeitet und in bekannter Weise in Formen für 2,0 g Suppositorien ausgegossen.

1 Suppositorium enthält 20 mg D 13 565-Substanz.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind ebenfalls neu und werden erfindungsgemäß durch Umsetzung von Thienyl-(3)- oder Thienyl-(2)-lithium mit einer Verbindung der Formel



IV

woin Alk eine gerade oder verzweigte  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylengruppe vorzugsweise eine gerade  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylengruppe darstellt, Z eine niedere Alkoxygruppe, Chlor, Brom, Jod oder ein Thienylrest bedeutet und Hal Chlor, Brom oder Jod ist, bei tiefen Temperaturen, v. z. z. g. w. s. w. u. r. h. a. b. -50° C in einem inerten Mittel erhält n. H. r. b. c. i. entsteht die Verbindung der Formel II in in einem Ausb. ut von beispiels- w. is. 96 % der Theorie

800028/0010

Die bisher bekannten analogen Umsetzungen, zum Beispiel von Thienyl-(3)-lithium mit  $\omega$ -Phenyläthylamino-propionsäureestern (siehe Deutsche Patentschrift 1 921 453) verlaufen demgegenüber nicht einheitlich und die gewünschte Dithienyl-(3)-Verbindung kann nur in Ausbeuten von höchstens 30 % isoliert werden. Insbesondere entstehen hierbei stets andere Thienyl-Isomere in größeren Mengen. Darüberhinaus ist die Abtrennung und Reinigung der gewünschten Dithienyl-Verbindung von den übrigen Reaktionsprodukten überaus schwierig und beispielsweise nur durch umständliches und aufwendiges mehrmaliges Umkristallisieren in Kombination mit einer Aktivkohle-Behandlung möglich.

In der allgemeinen Formel IV bedeutet der Rest Z insbesondere eine gesättigte aliphatische Alkoxygruppe mit 1 - 6 C-Atomen, vorzugsweise 1 - 4 C-Atomen, die auch verzweigt sein kann. Chlor oder Brom. Z kann aber auch ein Thienyl-(2)-rest oder ein Thienyl-(3)-rest sein.

Die Umsetzung der Thienyllithium-Verbindung, insbesondere des Thienyl-(3)-lithiums mit der Verbindung IV erfolgt in einem inerten flüssigen Lösungsmittelgemisch, das vorzugsweise aus einem gesättigten Äther und einem gesättigten Kohlenwasserstoff und/oder einem durch  $C_1$  -  $C_3$ -Alkylreste mono- oder disubstituierten Benzol besteht. Als Halogen- $C_2$  -  $C_6$ -alkancarbonäureester kommen zum Beispiel in Frage:  $\alpha$ -Halogen-propionsäurester, -buttersäureester oder -valeriansäureester.

Besteht das Lösungsmittelgemisch aus einem Äther und gesättigten Kohlenwasserstoff, so kommen beispielsweise auf einen Volumenteil Kohlenwasserstoff 0,3 - 3, vorzugsweise 0,8 - 3 Volumenteile Äther. Für ein Lösungsmittelgemisch aus Äther und Mono- oder Dialkylbenzol gilt beispielsweise pro 1 Volumenteil

Alkylbenzol 0,1 - 3, vorzugsweise 0,2 - 1 Volumenteil Äther.  
Besteht das Lösungsmittel gemischt aus den drei Komponenten: Äther, gesättigter Kohlenwasserstoff und Alkylbenzol, dann ist beispielsweise das Mischungsverhältnis der drei Komponenten Äther:Kohlenwasserstoff:Benzol = 0,1 - 0,9 : 0,1 - 0,9 : 0,1 - 0,9. Als gesättigte Äther kommen insbesondere aliphatische symmetrische oder unsymmetrische Dialkyläther in Frage, wobei die Alkylgruppen vorzugsweise aus 1 - 6 C-Atomen bestehen und zum Beispiel Methyl, Äthyl, Isopropyl, Propyl, Isobutyl oder Butyl sind. Weiterhin kommen als Äther zum Beispiel auch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyläther von gesättigten Cycloalkanolen und alkylsubstituierten Cycloalkanolen in Betracht, wobei die Cycloalkanolringe jeweils aus 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bestehen. Vorzugsweise sind die Äther im Bereich zwischen -80 und +20° C flüssig.

Bei den gesättigten Kohlenwasserstoffen handelt es sich um aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, die im Temperaturbereich zwischen -80 und +20° C flüssig sind und beispielsweise 5 bis 9, vorzugsweise 6 bis 7 C-Atome besitzen und auch verzweigt sein können. Die cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffe sind vorzugsweise durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkylreste, insbesondere Methyl-, Äthyl- oder Propylreste in- oder auch mehrfach (zweifach, dreifach) substituiert, wobei die Zahl der Ringatome 3, 4, 5, 6 oder 7 sein kann. Die gesättigten Alkylreste, die als Substituenten für das Benzol in Frage kommen, sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, 1-Methyl-propyl.

Beispiele für die in Frage kommenden Lösungsmittel sind: Diäthyläther, Diisopropyläther, Methylcyclopentyläther, Hexan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, Methylcyclohexan, Methylcyclopentan, Äthylcyclohexan, Dimethylcyclohexan.

2800535

Es ist vorteilhaft, wenn die Verbindung IV, insbesondere wenn es sich um  $\beta$ -Halogen-alkancarbonsäureester handelt, als solche oder in Form einer Lösung in dem Kohlenwasserstoff und/oder Äther (zum Beispiel Diisopropyläther und/oder Toluol) zu dem auf Reaktionstemperatur vorgekühlten Thienyllithium (wie Thienyl-(3)-lithium) zudosiert und danach das Reaktionsgemisch noch 1 bis 4 Stunden auf Reaktionstemperatur gehalten wird. Anschließend wird beispielsweise die Reaktionslösung mit Wasser versetzt, gegebenenfalls nach Erwärmen auf -20 bis +20° C. Die organische Phase wird getrocknet ( $MgSO_4$ ,  $NaSO_4$ ) und unter verminderter Druck eingedampft. Das so erhaltene rohe 1,1-Bis-[thienyl-(3 oder 2)]-3-halogenalkanol kann ohne weitere Reinigung für die Umsetzung mit dem Amin  $NH_2Y$  eingesetzt werden. Die Thienyllithium-Verbindung, beispielsweise Thienyl-(3 oder 2)-lithium, wird im allgemeinen jeweils vorher aus 3-Brom- oder 2-Brom-thiophen oder 3-Jod- bzw. 2-Jod-thiophen in dem Äther und einer  $C_1-C_5$ -Alkyllithium- oder Aryllithium-Verbindung im Äther-Kohlenwasserstoff-Gemisch hergestellt, wobei als Äther und Kohlenwasserstoffe (einschließlich der Alkylbenzole) die bereits genannten in Frage kommen (als Äther, insbesondere Dialkyläther). Der Alkylrest der Alkyllithium-Verbindung kann gerade oder verzweigt sein. Beispiele sind: Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methyllithium, Äthyllithium, Phenyllithium, Naphthyllithium.

Die Konzentration der Alkyl- bzw. Aryllithium-Verbindung in dem jeweiligen Lösungsmittel liegt beispielsweise zwischen 5 und 30 Gewichtsprozent. Die Konzentration des Brom-thiophens oder Jod-thiophens in dem jeweiligen Lösungsmittel liegt beispielsweise zwischen 10 und 100 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen verfährt man so, daß man das Brom- oder Jod-thiophen als solches oder in Form einer Lösung in dem Äther oder flüssigen aliphatischen Kohlenwasserstoff oder dem Alkylbenzol zu dem Lithium-

alkyl oder Lithiumaryl, welches in einem der genannten Äther der einem Gemisch aus Äther und aliphatischem Kohlenwasserstoff (Verhältnis 1-1,5 : 1) oder Äther und Alkylbenzol (Verhältnis 0,2-0,5 : 1) gelöst bzw. suspendiert ist (Konzentration der Lithium-Verbindung zwischen 5 und 30 Gewichtsprozent) und auf Temperaturen unterhalb -70° C gekühlt ist, so zudosiert, daß die Temperatur nicht über -70° C ansteigt. Die Reaktionskomponente der Formel IV wird dann beispielsweise in Form einer 10 - 100 %igen Lösung (Gewichtsprozents) in einem wie bereits angegebenen Dialkyläther oder Alkylbenzol ebenfalls so zugegeben, daß die Temperatur nicht über -70° C ansteigt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Reaktion in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Diisopropyläther durchgeführt und nach Hydrolyse des Reaktionsgemisches die organische Phase einer fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen, wobei oben die leichtsiedenden Anteile des Gemisches, wie zum Beispiel Diisopropyläther, Thiophen, Butylbromid u. a. sowie ein Teil des eingesetzten Toluols abgenommen werden und als Sumpfrückstand eine Lösung von 1,1-Bis-[thienyl-(3) und/oder -thienyl-(2)]- $\omega$ -halogen-alkanol in Toluol gewonnen wird, die direkt in die nächste Stufe des Verfahrens eingesetzt wird.

Die Reaktionsteilnehmer können beispielsweise in folgenden Molverhältnissen eingesetzt werden: Thienyl-lithium: Verbindung IV = 2,0 - 4,0 : 1.

Bezieht man auf Lithiumalkyl und Brom- oder Jod-thiophen, so kommt zum Beispiel folgendes Molverhältnis in Frage: Alkyllithium-Verbindung: Brom- oder Jod-thiophen: Verbindung IV = 2,5 - 5,0 : 2,0 - 4,0 : 1, insbesondere 2,0 - 5,0 : 2,0 - 4,0 : 1.

Die Reaktionstemperatur sollte zum Beispiel  $-50^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigen, vorteilhaft ist die Durchführung der Reaktion zum Beispiel bei Temperaturen zwischen  $-65$  und  $-75^{\circ}\text{C}$ . Vorzugsweise wird eine Temperatur unterhalb  $-70^{\circ}\text{C}$ , zum Beispiel zwischen  $-80$  und  $-70^{\circ}\text{C}$  eingehalten.

Das erhaltene 1,1-Bis-[thienyl-(3 und/oder 2)]- $\omega$ -halogen-alkanol der Formel II kann dann direkt ohne weitere Reinigung mit der Verbindung III umgesetzt werden. Diese Umsetzung kann mit oder ohne Lösungs- bzw. Suspensionsmittel erfolgen. Als inerte Lösungs- oder Suspensionsmittel eignen sich zum Beispiel die gleichen Mittel die für die Reaktion des Thienyl-lithiums mit der Verbindung IV in Frage kommen, zum Beispiel Diisopropyläther, Toluol und ähnliche. Darüberhinaus können beispielsweise auch andere Alkyl- und Dialkylbenzole, Dialkyläther, aliphatische Ketone und aliphatische und cycloaliphatische Alkohole verwendet werden. Es ist auch möglich, direkt die Reaktionsmischung, in der die Verbindung der Formel II anfällt, mit der Verbindung III umzusetzen. Da in einer solchen Reaktionsmischung noch das bei der Reaktion entstandene Alkylhalogenid vorhanden ist, ist es gegebenenfalls erforderlich, einen entsprechenden Überschuß an Verbindung III zu verwenden.

Die unter Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Zwischenverbindung II hergestellten Folgeprodukte sind praktisch isomerenfrei und werden nach einmaligem Umkristallisieren in befriedigender Reinheit erhalten.

Beispiel 1

1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-propyl-(3)7-1-hydroxy-1-(p-hydroxy-phenyl)-propyl-(2)7-amin

25 g (0,15 Mol) p-Hydroxy-norephedrin, 22,5 ml Triäthylamin und 45,5 g (0,15 Mol) 1,1-Dithienyl-(3)-3-brom-propanol-(1) wird in 80 ml Dioxan unter Rühren 8 Stunden auf 100° C erwärmt. Anschließend wird das Gemisch am Rotationsverdampfer weitgehend eingeengt, der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherischen Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach einigen Stunden bei 0° C kristallisiert eine schwach gefärbte Substanz aus, die aus Aceton umkristallisiert wird: Man erhält 15 g farblose kristalline Substanz.

F.: 174 - 175° C.

Hydrogenmaleat

Zur Herstellung dieses Salzes werden 5,0 g der Base in 30 ml Essigester aufgeschlämmt. Nach Zusatz von 1,5 g Maleinsäure entsteht eine klare Lösung, die bis zur gerade beginnenden Trübung mit Diäthyläther versetzt wird. Nach zwölfständigem Stehen saugt man das Kristallisat ab, wäscht mit Essigester nach und trocknet: 4,0 Hydrogenmaleat.

F.: 108 - 109° C.

Herstellung der entsprechenden Ausgangssubstanz 1,1-Dithienyl-(3)-3-brom-propanol-(1):

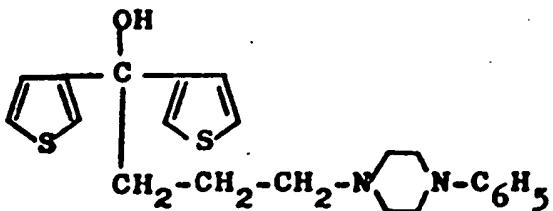
In einem 1,5 l Vierhalbkolben mit Tropftrichter, Trockenrohr, Rührer, Thrmtrr und Stickstoffzuführung wird unter  $N_2$  300 ml absoluter Diisopropyläther mit einem Kühltebad M thanol/Trockenis. gekühlt. Während das Kühlens fügt man

eine 15 %ige Lösung von 335,2 ml n-Butyllithium in Hexan (0,55 Mol) zu und kühlt auf -75° C ab. Danach tropft man innerhalb 90 Minuten eine Lösung von 81,5 g 3-Brom-thiophen (0,5 Mol) in 100 ml absolutem Diisopropyläther so zu, daß die Temperatur von -70° C nicht überschritten wird. Anschließend läßt man eine Stunde bei -70° C bis -75° C nachreagieren. Dann wird innerhalb von 90 Minuten eine Lösung von 36,2 g  $\beta$ -Brompropionsäureäthylester (0,2 Mol) in 60 ml absolutem Diisopropyläther so zugetropft, daß die Temperatur von -70° C nicht überschritten wird. Man läßt dann weitere 4 Stunden nachreagieren. Das Kühlbad wird dann entfernt und das Reaktionsgemisch mit 160 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die Temperatur steigt auf -20° C an. Es wird noch einige Zeit gerührt, bis die Temperatur über 0° C gestiegen ist, anschließend die organische Phase abgetrennt, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, und alle leichtsiedenden Stoffe im Rotationsverdampfer unter Vakuum abdestilliert. Als Rückstand erhält man ein heiles Öl. Ausbeute: 54 g (96 % der Theorie bezogen auf den Brompropionsäureester).

In der gleichen Weise werden 1,1-Dithienyl-(3)-4-brombutanol-(1) und 1,1-Dithienyl-(3)-5-brom-pentanol-(1) in Form heller Öle erhalten.

Beispiel 2

1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-4-(4-phenyl-piperazino)-butan



Die Lösung aus 16,2 g (0,1 Mol) 4-Phenylpiperazin, 14 ml Triäthylamin und 31,7 g 0,1 Mol 1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-4-brombutan in 80 ml Diisopropyläther wird 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen, getrocknet, in Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet.

Die Rohausbeute beträgt 24,4 g, 61,3 %.

8 g (0,02 Mol) der Rohbase werden in 50 ml Aceton gelöst. Nach Zufügen einer Acetonlösung, die 2,32 g (0,02 Mol) Maleinsäure enthält, Erwärmen und Filtrieren, wird Äther bis zur beginnenden Trübung zugefügt. Nach kurzer Zeit kristallisiert Substanz. Diese wird abgesaugt, mit Aceton/Äther 1 : 1 gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 8,3 g (81 %), F. des Maleats 110 - 111°

Beispiel 3

1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-4-[4-(3-methoxyphenyl)-piperazino]-butan

Diese Verbindung wird analog Beispiel 2 unter Verwendung von 0,1 Mol 4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin erhalten.

F. des Maleats 149 - 150° C (Ausbeute 94 %).

Beispiel 4

1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-5-dimethylamin-p-nitran

Die Lösung aus 33 g (0,72 Mol) Dimethylamin in 100 ml Benzol und 33,1 g (0,1 Mol) 1,1-Dithienyl-(3)-1-hydroxy-5-brom-pentan wird im geschlossenen Reaktionsgefäß 10 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen.

Danach wird der Kristallbrei abgesaugt und getrocknet.

Nach Einengen der Lösung und Zufügen von Äther zum Rückstand fällt kristallines Produkt aus. Dieses wird abgesaugt, getrocknet, mit dem zuerst erhaltenen Produkt vereinigt und dann in Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Rohausbeute beträgt 23,3 g (78 %) F. 129-130°.

10 g Base (0,0338 Mol) werden in 30 ml Aceton aufgeschlämmt.

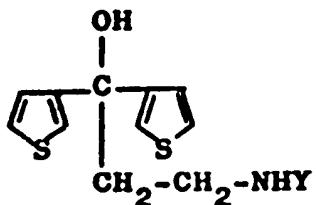
Nach Zufügen von 4 g Maleinsäure entsteht eine klare Lösung. Es wird Äther bis zur beginnenden Trübung zugegeben, worauf nach 3 Tagen Substanz kristallisiert.

Nach Absaugen, Waschen mit Aceton/Äther 1 : 1 und Trocknen werden 11,5 g (82 % Substanz) des Maleats vom F. 79 - 80° erhalten.

Beispiel 5

2800535

Darstellung von weiteren [1,1-(Dithienyl-(3)-1-hydroxy-propyl-(3))-amin und Form 1



Bedeutung von  
-NH<sub>2</sub> siehe Spalte 2  
von Tabelle 1

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden nach folgender Arbeitsweise hergestellt:

0,1 Mol 1,1-Dithienyl-(3)-3-brom-propanol-(1), 0,11 Mol Triäthylamin und 0,1 Mol primäres oder sekundäres Amin (siehe Spalte 2 von Tabelle 1) werden in 60 ml Diisopropyläther etwa 12 - 15 Stunden unter Röhren und Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Kristallisat abgesaugt, mit Diisopropyläther gewaschen und getrocknet. Danach wird in Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, umkristallisiert und analog Beispiel 1 gegebenenfalls das Maleinsäuresalz hergestellt.

Tabelle 1

Verbindung Chiffre	Amin-Komponente -NHT	Salz	Lösungsmittel, aus dem das Salz umkri- stallisiert wurde	Temperatur des Sal- zes bzw. der Base	Ausbeute in %
13564	<chem>-N1C=CC=C1OCC2=CC=C(C=C2)C=C1</chem>	Maleat	Äthanol/Äther	140-141°	51
13633	<chem>-N1C=CC=C1OCC2=CC=C(C=C2)C=C1</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Äthanol/Äther	180-181°	42
13632	<chem>-N1C=CC=C1OCC2=CC=C(C=C2)C=C1</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Äthanol/Äther	186-187°	45
13637	<chem>-N1C=CC=C1OCC2=CC=C(C=C2)C=C1</chem>	Maleat	Methanol/Äther	130-131°	39,9
13774	<chem>-N1C=CC=C1CH3</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Methanol	179-180°	38,6
13834	<chem>-NH-CH(C2=CC=C(C=C2)C=C1)CH3</chem>	Maleat	Aceton	134-135°	23
13864	<chem>-NH-(CH2)3-N(C2H5)C(C2H5)C2H5</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Aceton/Äther	140-142°	35

2800535

2800535

Tab 11 1 (Fortsitzung)

V rbindung Chiffre	Amin-Komponente -NHY	Salz	Lösungsmittel, aus dem das Salz umkri- stallisiert wurde	P des Sal- zes bzw. der Base	Aussicht in %
13895	<chem>-N1CCN(C)CC1.CC(O)C</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Methanol	154-155°	27
13941	<chem>-NCC(C)C(C)C</chem>	Maleat	Methanol	204-206°	31,5
14020	<chem>CC(C)C[C@H](O)C[C@H](Oc1ccc(O)cc1)N</chem>	-	Methanol	165-166° (Base)	42
14055	<chem>-NCC(C)C(C)C[C@H](Oc1ccc(O)cc1)N</chem>	Bis-hydrogen- maleat	Isopropanol	144-150°	25
14068	<chem>-Nc1ccccc1</chem>	Maleat	Aceton	147-150°	47

- 57 -

Beispiel 6

$\text{[1,1-Dithienyl-(3)-1-propenyl-(3)]-}[1\text{-hydroxy-1-(p-hydroxy-phenyl)-propyl-(2)]-}$ amin.

25 g (0,15 Mol) p-Hydroxy-norephedrin, 22,5 ml Triäthylamin und 45,5 g (0,15 Mol) 1,1-Dithienyl-(3)-3-brom-propanol-(1) werden in 80 ml Dioxan unter Rütteln 8 Stunden auf 100° C erwärmt. Anschließend wird das Gemisch im Rotationsverdampfer weitgehend eingeengt und der sirupöse Rückstand zweimal mit je 250 ml Diäthyläther digeriert. Die vereinigten Ätherischen Lösungen werden mit isopropanolischer HCl angesäuert, worauf ein hochviskoses Produkt ausfällt. Nach Abgießen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in 100 ml Äthanol auf, erhitzt 10 Minuten unter Rückfluß zum Sieden und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 100 ml warmem Aceton gelöst, aus dem die Substanz nach Erkalten langsam auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man die Verbindung als Hydrochlorid in Form farbloser Kristalle. F. des Hydrochlorids: 138 - 140° C. Ausbeute: 10,2 g.

B ispi 1 7

Darstellung von 1,1-Dithienyl-(3)-alken-(1)-yl-aminen  
der Formel

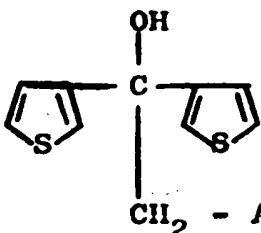


C - Alk - NH<sub>2</sub>

Bedeutung von -NH<sub>2</sub>  
und Alk siehe Tabelle 2

Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen werden nach  
folgender Arbeitsweise hergestellt:

0,1 Mol des Amins der Formel



CH<sub>2</sub> - Alk - NH<sub>2</sub>

Bedeutung von -NH<sub>2</sub>  
und Alk siehe Tabelle 2

werden in 50 ml Methanol gelöst und mit einem 10 %igen  
Überschuß der zur Salzbildung benötigten Mengen isopropanolischer  
Salzsäure deren Konzentration 5 - 7 Mol/Liter betragen sollt,  
versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ca. 20 - 30 Minuten unter  
Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen kristallisieren die Ver-  
bindungen vielfach aus. Sollte dies vereinzelt nicht der  
Fall sein, so werden die Lösungen mit soviel Äther ver-  
setzt, bis eine bleibende Trübung auftritt; das Reaktions-  
produkt scheidet sich dann ab, meist in kristalliner Form.

Lösungsmittel zum Umkristallisieren sind bevorzugt Methanol,  
Äthanol und Isopropanol.

Verbindung Chiffr	Amin-Komp nent -NHY	Alk	Salz	Lösungsmittel 1 aus dem das Salz um- kristallisiert wurde	Schmelzpunkt des Salzes	Ausbeute in %
13 565		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol (Äther)	215 - 217° Zersetzung	78,8
13 631		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	188 - 189° Zersetzung	85,5
13 630		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Isopropanol	218 - 219°	71,9
13 629		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	215 - 216°	40 %
13 635		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	244 - 245°	90,4
13 634		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	270° Zersetzung	98
13 636		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	228 - 229°	33
13 719		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	194 - 195°	42 %
13 724		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol	220° Zersetzung	63

Tab 11e 2 (Fortsetzung)

- 51 -

- 6 -

2800535

Verbindung Chiffre	Amin-Komponente -NHY	Alk	Salz	Lösungsmittel aus dem das Salz um- kristallisiert wurde	Schmelzpunkt des Salzes	Ausb. ute
13 737		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Methanol/Aether	185 - 187° Zersetzung	54
13 833		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Isopropanol/Aether	160 - 161°	65
13 835		-CH <sub>2</sub> -	HCl	Isopropanol/Aether	142 - 143	56
808613 863		-CH <sub>2</sub> -	HCl	Isopropanol/Aether	169 - 170°	90
13 866		-CH <sub>2</sub> -	2 HCl	Isopropanol/Aether	145 - 146	78,5
13 897		-CH <sub>2</sub> -	HCl	Methanol/Aether	137 - 138	72
14 003		-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	3 HCl	Methanol	250 - 252°	55
14 057		-CH <sub>2</sub> -	HCl	Methanol	204 - 207° Zersetzung	48,5
14 094		-NH-CH <sub>2</sub> -	HCl	Isopropanol/Aether	188 - 191	67

808613/0916

Tab 11e 2 (Fortszung)

- 62 -

Yrbindung Chiffre	Amin-Komponente -NHY	Alk	Salz	Lösungsmittel aus dem das Salz um- kristallisiert wurde	Schmelzpunkt des Salzes	Ausb. u. t. %
13 661	$-\text{N}(\text{O})-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Athanol/Äther	182 - 183	46,9
13 662	$-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_5)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Athanol/Äther	175 - 176	38
13 678	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Methanol/Äther	183 - 184°	15
80 13 685	$-\text{NH}-\text{CH}_3$ $\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Aceton/Äther	155 - 156	35
80 13 682 20/08/08	$-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_5)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	2 HCl	Methanol/Äther	212 - 213	30
13 686	$-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_5)-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	2 HCl	Methanol	216 - 217 Zersetzung	49
13 705	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Methanol/Äther	143 - 144	59
13 800	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	HCl	Methanol	210 - 211	68
13 775	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	HCl	Athanol	191 - 192°	26

- 63 -

Tabelle 2 (Fortsetzung)

- 65 -

- 63 -

2800535

Verbindung Nr. Chiffre	Amin-Komponente -N <sub>2</sub> Y	Alk	Salz	Lösungsmittel aus dem das Salz um- kristallisiert wurde	Schmelzpunkt des Salzes	Ausbeute %
13 786		$-(\text{CH}_2)_3^-$	2 HCl	Methanol/Äther	203 - 204 Zersetzung	28
13 799		$-(\text{CH}_2)_3^-$	2 HCl	Methanol	225 - 226° Zersetzung	28
13 861		$-(\text{CH}_2)_3^-$	HCl	Methanol/Äther	177 - 178°	15

809828/0916

PAT/Dr. Staubach  
5.1.78